

Patent number: JP3135918  
Publication date: 1991-06-10  
Inventor: OGOSHI SHOHEI  
Applicant: OTSUKA PHARMACEUT FACTORY INC; others: 01  
Classification:  
- international: A61K31/70; A61K31/675  
- european:  
Application number: JP19890276343 19891023  
Priority number(s):

[View INPADOC patent family](#)

---

#### Abstract of JP3135918

**PURPOSE:** To provide an immune-activating agent having the immune-activating activity of a living body and useful for preventing postoperative infections diseases by the application of the agent to a patient before or after the surgery.

**CONSTITUTION:** The agent contains inosine, cytidine, 5'-guanosine-n'-phosphoric acid, uridine and thymidine in a relative molar ratio of 4.4:4:3:1. The immune- activating agent is ordinarily preferably prepared in an injection shape suitable for intravenous administration. The single application of the agent exhibits a remarkable immeune-activating activity but the simultaneous administration of the agent and a high calorie infusion solution is desirable especially when the high calorie infusion solution is applied.

Family list

2 family member for:

JP3135918

Derived from 1 application.

Back to JP3135918

1 IMMUNE-ACTIVATING AGENT

Publication info: JP2529605B2 B2 - 1996-08-28

JP3135918 A - 1991-06-10

Data supplied from the *esp@cenet* database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

## ⑪ 公開特許公報 (A)

平3-135918

⑤ Int.Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 31/70  
31/675  
// C 07 H 19/067  
19/073  
19/167  
19/173

識別記号

ABD

庁内整理番号

7431-4C  
7431-4C  
7822-4C  
7822-4C  
7822-4C  
7822-4C

⑬ 公開 平成3年(1991)6月10日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

④ 発明の名称 免疫賦活剤

② 特願 平1-276343

② 出願 平1(1989)10月23日

特許法第30条第1項適用 平成1年5月30日、日本外科系連合学会発行の「日本外科系連合学会第14回学術集会抄録号」に発表

⑦ 発明者 小越 章平

高知県高知市高須1823-1

⑧ 出願人 株式会社大塚製薬工場

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原115

⑨ 出願人 味の素株式会社

東京都中央区京橋1丁目5番8号

⑩ 代理人 弁理士 三枝 英二

外2名

## 明細書

発明の名称 免疫賦活剤

特許請求の範囲

① 下記相対モル比の核酸構成成分及び／又はその薬理的に許容される塩を有効成分として含有することを特徴とする免疫賦活剤。

核酸構成成分	相対モル比
イノシン	4
シチジン	4
5'-グアノシン-3'-リボン酸	4
ウリジン	3
チミジン	1

発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は免疫賦活剤に関する。

## 従来技術とその課題

外科手術、熱傷等の侵襲時や重傷疾病時には、患者は栄養障害におちいり、生体防御能もそれに伴って低下することが知られている。之等生体防御能の低下した患者は、術後感染症への罹患、疾患の重症化、各種病原菌による日和見感染等の危険にさらされることとなり、何等かの予防処置が要望される。

一方、從来より経口摂取が不可能又は困難な患者に対しては、高カロリー輸液(TPN)等により、糖、電解質、アミノ酸、脂肪、ビタミン類等の各種栄養素を補給する技術が開発され、患者の栄養状態の改善にかなりの効果をあげており、また上記技術によれば、患者の体力を増強し、免疫能もある程度回復できることが知られている。更に、抗生素質の投与による感染症の防止や治療も一般に普及している。

しかしながら、上記TPN等の非経口的栄養法では、必ずしも細胞性免疫能は回復できず、依然として上記感染症等の危険性は回避され得ないことがしばしば経験されている。また上記抗生素質

課題を解決するための手段

の適用も、抗生素質の種類の選択が非常に難しく、その投与が有効でない場合があったり、長期投与による菌交替現象や副作用の発生等の問題があり、自ずと限界がある。

上記現状に鑑み、本発明者らは生体防御能の低下した患者等に対する免疫賦活作用を奏し得る新しい薬剤を提供することを目的として銳意研究を重ねた。その結果、本発明者らが先に栄養補給剤として開発した特定の核酸構成成分を含有する組成物〔特開昭58-233142号公報参照〕の内に、之等組成物本来の輸液形態等による生体内投与での蛋白合成促進効果、栄養管理及び窒素平衡の維持効果等や肝疾患患者の治療効果〔特開昭61-277619号公報参照〕の他に、実に驚くべきことに、上記目的に合致する免疫賦活効果を奏し得るもののが存在することを見出だした。本発明はこの新しい知見に基づいて完成されたものである。

患、虫垂炎、麻疹、熱症等の各種疾患患者に適用することにより、之等各患者の免疫能を向上させて疾病に対する治癒力を高め、回復までの期間を短縮でき、肺炎、敗血症、腎盂炎等への二次感染の予防をも充分に行ない得る。

本発明免疫賦活剤は、上記特定の核酸構成成分及び／又はその薬理的に許容される塩を上記特定モル比で配合させることを必須とする。ここで用いられる核酸構成成分の薬理的に許容される塩は通常の各種のものでよく、特に5'-グアノシン- $n'$ -リン酸（以下「5'-GMP」という）は、溶解度の高い二ナトリウム塩等の形態で用いられるのが好ましい。

本発明免疫賦活剤は、上記組成となる量の各成分を秤量混合して、常法に従いその適用に適した各種の形態に調製される。該形態は、一般的医薬製剤と同様のものとすることができます、特に制限はないが、通常静脈内投与に適した注射剤形態であ

核酸構成成分	相対モル比
イノシン	4
シチジン	4
5'-グアノシン- $n'$ -リン酸	4
ウリジン	3
チミジン	1

本発明の免疫賦活剤は、生体の免疫能を顕著に賦活できる作用を奏し得、これを例えば術前患者に適用すれば、術後も該患者の免疫能を低下させることなく維持できる。また術後患者への適用によれば、侵襲により低下した免疫能を賦活させて術後感染症への罹患を防止することができる。更に本発明免疫賦活剤は、これを癌、肝疾患、腎疾

るのが好ましい。上記製剤形態の本発明免疫賦活剤は、これを単独で患者に適用することにより、本発明所期の優れた免疫賦活効果を奏し得る。特に本発明製剤は、TPN適用時に該TPNと併用投与されるのが望ましく、この併用投与によれば、TPNに用いられるアミノ酸の生体利用率を増加させ、蛋白合成の促進による栄養改善効果を高め、本発明所期の免疫賦活効果をより一層高めることができる。尚、上記で併用投与される高カロリー輸液剤は、通常の各種のものでよい。またこの併用投与の際、本発明免疫賦活剤は高カロリー輸液剤に混注して用いることも可能であり、この混注に際して、該賦活剤は、併用されるアミノ酸、糖、電解質、脂肪、ビタミン類、微量元素等のいずれの成分とも容易に混合でき、配合変化を起こす等の問題もない。

本発明免疫賦活剤の各種形態への調製は、いずれも常法に従うことができる。例えば注射剤形態

の本発明製剤は、通常の注射剤と同様にして、代表的には注射用蒸留水に上記各種成分の所定量を混合溶解し、必要に応じて、慣用される各種の添加剤成分、例えば塩酸、酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のpH調節剤や安定化剤等の適当量を加え、得られる水溶液を加熱滅菌又は無菌戻過等により無菌化することにより調製できる。

かくして調製される本発明免疫賦活剤のpHは、通常の輸液剤等の注射剤と同様のものとすることができる、好ましくは約3.0~9.0、特に好ましくは約5.0~8.0の範囲とすることができます。また該製剤中の核酸構成成分及び(又は)その薬理的に許容される塩の濃度は、通常約0.5~1.0W/V%、好ましくは約2~8W/V%の範囲とされるのが適当である。

本発明免疫賦活剤の患者に対する適用量(投与量)は、これを投与すべき患者の病理状態、年齢、

体重、性別、疾患の程度、併用薬剤の種類等により適宜選択され、特に限定されるものではないが、通常一般には一日に成人一人当たり約0.5~5.0ml、好ましくは約1~2.0mlとなる量を目安とすることができ、これは適宜増減させ得る。

本発明免疫賦活剤は、その単独投与によって、充分に本発明所期の効果を奏し得るものであるが、患者の病理状態によっては、従来公知の他の免疫賦活剤と併用することもでき、これによって該併用薬剤の効果をも更に増長させて、患者の免疫能が正常化されるまでの期間を更に短縮させることもできる。また上記併用によれば各薬剤の投与量を軽減することもでき、この点から単独投与よりも一層好適な場合がある。

#### 実施例

以下、本発明を更に明らかにするため本発明免疫賦活剤の製造例を実施例として挙げ、次いで試験例を挙げる。

#### 実施例 1

下記組成となる量の各成分の純結晶を、注射用蒸留水に添加し、攪拌溶解して全量を1lとした。次いで得られた水溶液を無菌戻過して注射剤容器に充填し、容器を閉塞後、これをオートクレーブ中、105℃下に40分間滅菌処理して、注射剤(5ml注×200本)としての本発明免疫賦活剤(総遊離核酸濃度3.35W/V%)を調製した。

	濃度(W/V%)	モル比
イノシン	0.80	4
シチジン	0.73	4
5'-GMP・2Na	1.22	4
ウリジン	0.55	3
チミジン	0.18	1

#### 試験例 1

ウィスター(Wistar)系雄性ラットを4週齢から9週齢まで、下記第1表に示す精製飼料(NF)を用いて飼育して、核酸構成成分の外来的摂取量

を欠乏させた群(NF群)を作成した。

第1表

成 分	配合量(wt%)
コーンスター	41.5
カゼイン	25.0
アルファ澱粉	10.0
セルロースパウダー	8.0
リノールサラダ油	6.0
A I N 7 6 T M 塩混合 (オリエンタル酵母社製)	3.5
グラニュー糖	5.0
A I N 7 6 T M ビタミン混合 (オリエンタル酵母社製) + 重酒石酸コリン	1.0
合 計	100.0

また対照として、同一期間を市販ラット用飼料C R F - 1(日本チャールス・リバー社製)で飼育した群(C R F - 1群)を作成した。

前記NF群の一部を更に2群に分け、NFでの

飼育後に、その一方は第2表に示す組成の高カロリー輸液を1週間投与(I V H群とする)した。また他方は同輸液に実施例1で調製した本発明免疫賦活剤の2 $\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ となる量を添加したもの同期間投与(本発明群とする)した。

第2表

成 分	投 与 量
ブドウ糖	61.24 g/kg/日
アミノ酸	6.26 "
N a <sup>+</sup>	11.28 mEq/kg/日
K <sup>+</sup>	2.67
C a <sup>+</sup>	1.50
M g <sup>2+</sup>	1.60
C l <sup>-</sup>	11.28
P	0.99
総カロリー	270.0 kcal/kg/日
総窒素	1.0 g/kg/日
総液量	270.0 ml/kg/日

アイバーフィルターをシンチレーションバイアルに入れ、シンチレーター(Atomlight, Du Pont NEN Research Product社製)を13 ml加えて、液体シンチレーションカウンター(Aloka 904、アロカ社製)で放射能を測定した。

各群について、対照としてCon Aを含まない培養液でも同様の操作を行なって放射能を測定し、この値に対する上記Con Aを含む培養液での放射能値の比(SI)を求めた。

結果をmean±SDにて、下記第3表に示す。

上記で作成した各4群につき、文献[J. Exp. Med., 131, 1049-1078 (1970)]記載の方法に準じて、コンカナバリンA(Con A, concanavalin A)によるリンパ球幼若化率を以下の通り求めた。

即ち、まず各群の供試動物を屠殺して脾臓を摘出し、細胞塊を取り除いた後、1000回転で細胞を遠心洗浄した。続いて、5%ウシ胎児血清を含むRPMI 1640培地を加えて、5×10<sup>6</sup>細胞/mlの脾細胞浮遊液を調製した。

次に、96穴のマイクロプレート上に上記細胞浮遊液を100 μlずつ添加し、更にCon A(ディエコ社製)を100 μlずつ添加して、炭酸ガスインキュベーター内で37℃下に48時間培養した。尚、培養終了4時間前に1 μCiの<sup>3</sup>H-チミジンを培養液に加えた。

培養終了後、細胞ハーベスターを用いて細胞を吸引沪過し、5%トリクロロ酢酸でグラスファイバーフィルター上の細胞を洗った。次に、グラスフ

第3表

	S I		
	Con A 濃度 (μg/ml)		
	0.25	0.50	1.00
C R F - 1 群 (n = 3)	1.987 ± 0.623	3.236 ± 1.340	5.189 ± 2.180
N F 群 (n = 3)	1.464 ± 0.412	2.194 ± 0.858	3.479 ± 0.730
I V H 群 (n = 4)	1.662 ± 0.171	2.389 ± 0.346	4.266 ± 0.199
本発明群 (n = 4)	2.046 ± 0.415	2.716 ± 0.532	5.456 <sup>†</sup> ± 0.599

尚、表中'はC R F - 1群に対してP < 0.05を示し、また"はI V H群に対してP < 0.01を示す。

上記第3表より明らかなように、本発明群はI V H群と比較して、N Fでの飼育により低下した免疫能を有意に回復させる効果を奏し、このことから本発明免疫賦活剤の有用性が確認される。

(以上)

代理人弁理士三枝英二

